

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/089889 A2

552137

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003689

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. April 2004 (07.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 17 051.0 11. April 2003 (11.04.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESellschaft [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRANKE, Dirk [DE/DE]; Albrecht-Dürer-Str. 21a, 67134 Birkenheide (DE). HILL, Friedrich [DE/DE]; Auf der Höhe 63b, 67149 Meckenheim (DE). MARTIN, Christoph [DE/DE]; Kolpingstr. 6, 68165 Mannheim (DE). KNEBEL, Thomas [DE/DE]; Gartenstr.4b, 67105 Schifferstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESellschaft; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF RIBOFLAVIN OF MODIFICATION B/C IN GRANULAR FORM

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON RIBOFLAVIN DER MODIFIKATION B/C IN GRANULAT-FORM

(57) Abstract: The invention relates to an improved method for producing pure riboflavin (vitamin B2) of modification B/C in granular form. Also disclosed is pure riboflavin in granular form, said pure riboflavin being provided with a bulk density of 0.45 to 0.7 g/ml, which is to be determined according to DIN 53468, and dissolution kinetics of at least 80 percent after being tableted.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von reinem Riboflavin (Vitamin B2) der Modifikation B/C in Granulatform. Darüber hinaus betrifft die Erfindung reines Riboflavin in Granulatform, das eine nach DIN 53468 zu bestimmende Schüttdichte von 0,45 bis 0,7 g/ml und nach Tablettierung eine Lösekinetik (Dissolution) von mindestens 80% aufweist.

WO 2004/089889 A2

Verfahren zur Herstellung von Riboflavin der Modifikation B/C in Granulatform

Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von reinem Riboflavin (Vitamin B2) der Modifikation B/C in Granulatform. Darüber hinaus betrifft die Erfindung reines Riboflavin in Granulatform, das sich durch eine besonders gute Lösekinetik bei hoher Schüttdichte auszeichnet.
- 10 Bei der Verwendung von Riboflavin (Vitamin B2) das als Wirk- bzw. Zusatzstoff für Lebensmittel oder Pharmaka bestimmt ist, müssen höchste Ansprüche an die Reinheit des Produktes erfüllt werden. Dies stellt eine der Hauptanforderungen an die derzeit durchgeführten synthetischen oder biotechnologischen Verfahren zur industriellen Herstellung des Riboflavins dar.
- 15 In der Regel fällt ein durch biotechnologische Verfahren hergestelltes Riboflavin zunächst in einer Reinheit von etwa 75% an, was hauptsächlich auf für biotechnologische Herstellverfahren typische Verunreinigungen wie etwa Zellreste, Proteine, Peptide oder auch Aminosäuren zurückzuführen ist. Derartige Rohprodukte
- 20 sind für die oben genannten Anwendungen am Menschen deshalb nicht geeignet und bedürfen weiterer Aufreinigung.
- Seit geraumer Zeit besteht Bedarf an einem wirtschaftlichen Verfahren, das es ermöglicht, hochreines Riboflavin mit befriedigenden Löslichkeitseigenschaften
- 25 herzustellen. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf Verfahren zur Herstellung von Riboflavin in den Modifikationen B bzw. C, speziell von Riboflavin, das im wesentlichen in der Modifikation B vorliegt und geringe Mengen von Riboflavin der schwer nachweisbaren Modifikation C enthalten kann (im folgenden als Riboflavin der Modifikation B/C bezeichnet).
- 30 Eine erste Annäherung an dieses Ziel beschreibt die EP-A 0 307 767: Zur Herstellung einer sphärolitischen Form des Riboflavins mit verbesserten Handhabungs- und Fließeigenschaften wird dabei Riboflavin in einem Lösemittel gelöst und mit einem zweiten Lösemittel, in dem Riboflavin nicht löslich ist, welches aber mit dem ersten
- 35 Lösemittel mischbar ist, ausgefällt.
- Die EP-A 0 457 075 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von gut rieselfähigen, nicht staubenden und bindemittelfreien Riboflavinsprühgranulaten oder -mikrogranulaten aus reinem Riboflavin. Dabei wird eine wässrige oder Wasser enthaltende
- 40 Suspension von reinem feinteiligem Riboflavin einer Sprühwirbelschichttrocknung,

einer Einstoffdüsenzerstäubungstrocknung oder einer Scheibenzerstäubungstrocknung unterworfen.

5 In der EP-A 0 995 749 wird ein Reinigungs- und Kristallisationsverfahren für Riboflavin beschrieben. Dabei wird Riboflavin der Modifikation A in wässriger Mineralsäure gelöst und zur Reinigung mit Aktivkohle versetzt. Nach einer Filtration wird der Wertstoff durch die in der EP-A 0 307 767 beschriebenen Methode durch Zusatz von Wasser ausgefällt und isoliert. Dabei werden dendritische kugelförmige Kristalle der Modifikation B/C erhalten.

10

Die EP-A 1 048 668 beschreibt ein auf der Lehre der EP-A 0 457 075 basierendes Verfahren zur Herstellung von nicht staubendem und bindemittelfreien Riboflavingranulaten mit guten Fließeigenschaften. Dabei wird das Riboflavin zunächst wie in der EP-A 0 995 749 beschrieben durch Aktivkohle gereinigt und nach einer anschließenden Querstromfiltration bei einer Temperatur von 0 bis 30°C ausgefällt. Im Anschluss daran wird die so erhaltene, wässrige Riboflavinsuspension filtriert, gewaschen und das so isolierte Riboflavin der Modifikation B/C einer Sprühwirbelschichttrocknung, einer Einstoffdüsenzerstäubungstrocknung oder einer Scheibenzerstäubungstrocknung unterworfen.

20

Granulate, wie z. B. in EP-A 1 048 668 beschrieben, zeichnen sich in der Regel durch gute Löseeigenschaften aus, weisen dabei jedoch eine geringe Schüttdichte auf, was ihre Handhabung bzw. Weiterverarbeitung erheblich erschwert.

25 Demnach besteht nach wie vor Bedarf an einem Verfahren zur Herstellung von reinem Riboflavin, das bei guter, für pharmakologische bzw. lebensmitteltechnische Anwendungen ausreichender Lösekinetik allgemein gute Handhabungseigenschaften und insbesondere eine hohe Schüttdichte aufweist.

30 Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Riboflavin der Modifikation B/C in Granulatform gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man Riboflavin der Modifikation A

- 35 a) in wässriger Mineralsäure löst,
b) direkt anschließend daran, ohne die erhaltene mineralsaure Riboflavinlösung zunächst mit Aktivkohle zu behandeln, ausfällt, wobei die Schritte a) und b) bei einer Temperatur im Bereich von 5 bis 15°C vorgenommen werden und
c) das Riboflavin durch Wirbelschicht-Sprühgranulation trocknet.

Die so hergestellten Riboflavingranulate zeichnen sich durch eine besonders vorteilhafte Lösekinetik (Dissolution) und eine hohe Schüttdichte aus. Das Granulat ist demnach so beschaffen, dass es sich, auch nach dem Verpressen in Tablettenform (Tablettierung), trotz seiner hohen Dichte rasch in wässrigen Medien auflösen lässt.

5

- Diese besonders vorteilhafte Eigenschaftskombination hängt neben der niedrigen Lösetemperatur des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens mit davon ab, wie lange das Riboflavin mit dem als Lösemittel verwendeten mineralisauren Medium in Kontakt kommt. Dabei führt eine Verkürzung der Kontaktzeit zu einer Verbesserung der erfindungsgemäßen Produkteigenschaften. Die Verkürzung der Kontaktzeit von Riboflavin und mineralisaurem Medium wird u. a. dadurch erreicht, dass im erfindungsgemäßen Verfahren auf den zeitaufwendigen Reinigungsschritt des Zusatzes von Aktivkohle verzichtet und die Fällung unmittelbar nach dem Lösevorgang durchgeführt wird. Unter unmittelbar ist dabei zu verstehen, dass zwischen Lösevorgang und Fällung keine weiteren Verfahrensschritte oder längere Standzeiten der Lösung vorgesehen sind, die über den nötigen Transport der Lösung vom Lösekessel zum ersten Fällkessel, z.B. durch Rohrleitungen, hinausgehen. Auch die Verwendung sonstiger, dem Fachmann an sich geläufiger Adsorptionsmittel ist nicht notwendig.
- 20 Durch die Beschränkung der Kontaktzeit des Riboflavins mit dem mineralisauren Lösemedium werden die bei Behandlung mit Säure an sich stets in Spuren entstehenden Zersetzungsprodukte in geringerem Ausmaß erzeugt, was nach Fällung sowie der abschließenden Wirbelschicht-Sprühgranulation zu den besonders vorteilhaften Eigenschaften des erfindungsgemäß hergestellten granulösen Riboflavins führt. Somit ist es die Kombination der dargestellten Verfahrensmerkmale, die zu den vorteilhaften Eigenschaften des erfindungsgemäßen Riboflavingranulats führt.

25

- Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Herstellung von reinem Riboflavin der Modifikation B/C in Granulatform. Als Ausgangsstoff dient synthetisch bzw. fermentativ, bevorzugt jedoch fermentativ hergestelltes Riboflovin, das nach der Herstellung gegebenenfalls bereits mindestens einen Reinigungsschritt, z.B. durch Umfällung, durchlaufen hat, mit einer Reinheit, die üblicherweise im Bereich von 90 bis 99% liegt. Als bevorzugten Ausgangsstoff setzt man Riboflavin mit einer Reinheit von 95 bis 99%, besonders bevorzugt mit einer Reinheit von 97 bis 99% ein. Dieses liegt üblicherweise vollständig bzw. überwiegend (d.h. zu mehr als etwa 90%) in der Modifikation A vor, kann prinzipiell jedoch in jeder beliebigen Modifikation eingesetzt werden.

30

35

- Das als Ausgangsstoff dienende Riboflavin wird erfindungsgemäß in wässriger Mineralsäure, z.B. in Salpetersäure oder bevorzugt in Salzsäure gelöst. Die Konzen-

40

tration der Mineralsäure beträgt dabei üblicherweise etwa 10 bis etwa 65 Gew.-%. Bei der als Lösemedium bevorzugten wässrigen Salzsäure liegt die Konzentration zweckmäßigerweise im Bereich von etwa 18 bis etwa 28% (Gew.-%).

- 5 Der Lösevorgang erfolgt im erfindungsgemäßen Verfahren bei einer Temperatur des Lösemediums im Bereich von etwa 5°C bis etwa 15°C. Besonders bevorzugt sind Lösetemperaturen im Bereich von 5°C bis 12°C, ganz besonders bevorzugt von 6°C bis 9°C. Es werden dabei Lösungen erhalten, in denen bis zu etwa 20 Gew.-% Riboflavin gelöst ist. Im allgemeinen ist der Lösevorgang nach 30 bis 150 min abgeschlossen.
- 10

- Die Dauer des Lösevorgangs wird so gewählt, dass die Gesamtzeit, während der sich das Riboflavin in Kontakt mit dem mineralsauren Lösemittel befindet, möglichst kurz ist. Unter Gesamtkontaktzeit ist die Zeit vom Beginn des Lösevorgangs bis zur Ausfällung des Riboflavins aus dem wässrigen salzsauren Lösemedium, also die Zeit, während der das Riboflavin in dem wässrigen salzsauren Lösungsmedium gelöst ist, zu verstehen. Vorteilhaft arbeitet man mit Gesamtkontaktzeiten bis zu etwa 4 h. Besonders bevorzugt sind Gesamtkontaktzeiten von etwa 2,5 bis etwa 3 h. Da das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt auch kontinuierlich durchgeführte Verfahrensschritte einschließt, sind die genannten Kontaktzeiten, wie auch alle weiteren Zeitangaben (z.B. Löse- bzw. Fällungsdauer) als mittlere Zeitangaben aufzufassen.
- 15
- 20

- Zur Fällung wird die mineralsaure Riboflavinlösung mit Wasser, üblicherweise mit der etwa fünf- bis zehnfachen Menge (Vol./Vol.) versetzt. Im Falle der als Lösungsmittel erfindungsgemäß bevorzugten wässrigen Salzsäure gibt man bevorzugt soviel Wasser zu, dass man eine Salzsäurekonzentration von etwa 1,5 bis etwa 4 Gew.-%, bevorzugt von etwa 2 bis etwa 3 Gew.-% erhält.
- 25

- Die Fällung des Riboflavins kann kontinuierlich oder diskontinuierlich in einem oder in mehreren hintereinandergeschalteten Rührkesseln, einer sogenannten Rührkesselkaskade, erfolgen. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Fällung kontinuierlich in einer zweistufigen Rührkesselkaskade durchgeführt.
- 30

- Die Temperatur bei der Fällung wird erfindungsgemäß so gewählt, dass sie in einem Bereich von etwa 5°C bis etwa 15°C, insbesondere von etwa 6°C bis etwa 12°C liegt. Besonders bevorzugt ist eine Fälltemperatur im Bereich von etwa 7°C bis etwa 10°C.
- 35

- Die mittleren Verweilzeiten der Riboflavinlösung bei der erfindungsgemäß bevorzugten, kontinuierlich durchgeführten Fällung des Riboflavins liegen im ersten Rührkessel im
- 40

Bereich von etwa 1 min bis etwa 10 min, bevorzugt von etwa 2,5 min bis etwa 5 min. Die Verweilzeit im zweiten Kessel kann breiter variieren, wird zweckmäßigerweise jedoch in einem Bereich von etwa 5 min bis etwa 15 min, bevorzugt von etwa 5 min bis etwa 10 min gewählt.

5

Die Rührleistung im ersten und unabhängig davon auch im zweiten Kessel beträgt vorteilhafterweise etwa 0,02 W/l bis etwa 1,0 W/l. Bevorzugt wählt man unabhängig für jeden Kessel eine Rührleistung im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 0,3 W/l.

- 10 Das durch die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte herstellbare Riboflavin fällt in Form von Agglomeraten an. Diese weisen eine hohe Dichte und eine glatte Oberfläche auf und zeichnen sich, vor allem im Hinblick auf die üblicherweise noch notwendige Weiterverarbeitung, durch erhebliche Vorteile gegenüber herkömmlichen kugelförmigen Riboflavinkristallisaten aus. Die herkömmlichen Kristalle weisen mitunter eine
- 15 stachelige Oberfläche auf (siehe EP-A 0 995 749) und sind wenig scherstabil. Diese für die Prozessführung ungünstige Eigenschaft begünstigt das Wachstum nadelförmiger Kristalle und führt u.a. zu einer schlechten Prozessstabilität und zu schlechten Filtrations- und Handhabungseigenschaften.

- 20 Durch die Prozessführung der Fällung lässt sich die Agglomeratbildung beeinflussen. Beim kontinuierlichen Betrieb mit zwei Kesseln ist auf die exakte Dosierung der Zulaufströme zu achten. Die Mischzeiten sollten kurz sein, um lokale Überkonzentrationen zu vermeiden. Letzteres lässt sich durch die geeignete Wahl des Rührers sowie der Dosierstellen erreichen, wie es dem Fachmann bekannt ist. Möglicherweise
- 25 kann es vorteilhaft sein, die Zufuhr von Wasser und Riboflavinlösung auf die Behälter aufzuteilen. Es sollte jedoch nicht mehr als 70% des Wassers in den zweiten Reaktor gegeben werden. Ein weitere Möglichkeit zur Konzentrationseinstellung bietet die Rückführung von Suspension aus dem zweiten Fällbehälter, sowie die Rückführung von Mutterlauge nach der Filtration. Damit wird die Feststoffkonzentration frei wählbar,
- 30 was die Agglomerationskinetik beeinflusst. Beim Abzug der Suspensionen aus dem Reaktor ist zu beachten, dass es auch hierdurch zu Änderungen der Feststoffkonzentration im Reaktor kommen kann. Auch hierdurch kommt es zu Veränderungen der Agglomerationskinetik. Je nach Dispergierung in den Rohrleitungen ändert sich die Partikelgröße der Agglomerate, was ebenfalls die zu Verfügung stehende Oberfläche
- 35 beeinflusst.

Um einen vollständigen Umsatz sicherzustellen, kann es sinnvoll sein, nach dem zweiten Rührkessel weitere Verweilzeit anzubieten. Letzteres kann in der Form eines Rohrreaktors ausgeführt werden.

40

- Die vorteilhafte Ausführung des Fällschrittes kann sich zwischen Technikums- und Betriebsmaßstab unterscheiden. Führt man das erfindungsgemäße Verfahren in großtechnischem Maßstab durch, treten die gegenüber dem Stand der Technik vorteilhaften Produkteigenschaften besonders deutlich hervor, wenn sich die hintereinander-geschalteten Verfahrensschritte in einem stationären Zustand befinden. Dieser Zustand ist üblicherweise nach etwa 10 Durchläufen erreicht. Bei dem in kleinerem Maßstab, z.B. im Labor- oder Technikumsmaßstab durchgeführten Verfahren kann es möglich und vorteilhaft sein, die Gesamtkontaktzeit des Riboflavins mit dem mineral-sauren wässrigen Lösemedium weiter zu verkürzen.
- Das ausgefällte Riboflavin wird im Anschluss daran durch dem Fachmann an sich geläufige Filtrationsmethoden vom wässrigen Fällungsmedium abgetrennt und gewaschen.
- Der durch die Filtration erhältliche Filtrationskuchen bestehend aus festem Riboflavin der Modifikation B/C wird vorteilhaft durch Zugabe von Wasser suspendiert. Die Menge des zugegebenen Wassers wird dabei so gewählt, dass eine Riboflavinsuspension mit einem Feststoffgehalt von etwa 5 bis etwa 15 Gew.-%, bevorzugt von etwa 8 bis etwa 12 Gew.-% anfällt. Man kann aber auch eine Suspension in einem nicht zu hoch siedendem Lösemittel einsetzen, wenn dieses Lösemittel Wasser enthält. Der Wassergehalt in der Suspension sollte dann mindestens 10 Gew.-% betragen. Als Lösungsmittel kommen insbesondere mit Wasser mischbare Lösungsmittel, wie beispielsweise C₁- bis C₄-Alkanole, in Betracht.
- Die Riboflavinsuspension wird zur Trocknung einer Wirbelschichtsprühgranulation unterworfen. Im Gegensatz zur bekannten Sprühtrocknung von Riboflavinlösungen oder -suspensionen, bei der diese üblicherweise mittels einer Zweistoffdüse in den Trockenturm eingesprüht werden, wird bei der erfindungsgemäß angewendeten Wirbelschichtsprühgranulation die Suspension kontinuierlich oder diskontinuierlich in eine Wirbelschicht aus trockenem Reaktionsprodukt eingesprüht. Die Trockeneinrichtung ist mit Vorrichtungen versehen, die es gestatten, eine bestimmte Partikelgrößenfraktion zu gewinnen und den Granulationsprozess aufrechtzuerhalten (vgl. K. Kroll, Trocknungstechnik, Band II, „Trockner und Trocknungsverfahren“, Springer, Berlin, 1978, 221 – 223).
- Mit Vorteil arbeitet man in einer kontinuierlichen Sprühwirbelschicht (vgl. H. Uhlemann, „Wirbelschichtsprühgranulation“, Springer, 2000, 219-244) mit integriertem Filter und einer Düsenanordnung, die es erlaubt, die Riboflavinsuspension von oben auf bzw. in die Wirbelschicht einzusprühen (sog. „top-spray-Verfahren“).

Zur Durchführung der erfindungsgemäßen Wirbelschicht-Sprühgranulation geht man im allgemeinen so vor, dass man

- 5 a) Riboflavin in Form eines Trockenpulvers oder eines Sprüh- oder Mikrogranulats in einem Wirbelschichttrockner in einem auf 20 bis 100°C, vorzugsweise 50 bis 100°C, insbesondere 65 bis 95°C temperierten Wirbelbett vorlegt,
- b) hierzu eine wässrige oder Wasser enthaltende Suspension des feinteiligen Riboflavins nach Maßgabe der Trocknungsgeschwindigkeit in versprühter Form zugibt,
- 10 c) die Riboflavinpartikel nach geeigneter Verweilzeit aus dem Wirbelbett abzieht und durch eine geeignete Vorrichtung in Partikelfractionen auftrennt,
- d) die Partikelfraction im Partikelgrößenbereich von etwa 50 bis etwa 450 µm, bevorzugt von etwa 80 bis etwa 250 µm ausschleust und
- 15 e) die feinerteiligen Partikel und/oder die durch Vermahlen von größeren Partikeln erhaltenen feinerteiligen Partikel und/oder einen Teil der als Nutzfraction ausgeschleusten Fraction mit oder ohne Vermahlen in die Sprühwirbelschicht zurückführt.

20 Die Sprühwirbelschichttrocknung kann kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden. Mit besonderem Vorteil arbeitet man kontinuierlich.

Zur Durchführung des Verfahren muss zunächst aus dem Stand der Technik entsprechendem Riboflavintrockenpulver ein Riboflavinprodukt hergestellt werden, das sich zur Erzeugung eines Wirbelbettes eignet. Bei diskontinuierlicher Arbeitsweise
25 kann man ein ausreichend feinteiliges Produkt, wie es z.B. durch Sprühtrocknung oder agglomerierende Sprühtrocknung erhalten wird, im Wirbelbett vorlegen. Je nach Verweilzeit der Partikel in der Sprühwirbelschicht erhält man dann ein Trockenprodukt mit einem kleineren oder größeren Partikelgrößenbereich. Partikel im Größenbereich von etwa 50 bis 450 µm weisen die gewünschten Eigenschaften auf und werden daher
30 als Wertprodukt gewonnen. Kleinere Partikel sowie durch Vermahlen von größeren Partikeln erhaltenes Riboflavin wird als Wirbelbettmaterial für weitere Chargen verwendet.

Zur Durchführung des kontinuierlichen Verfahrens wird die wässrige oder Wasser
35 enthaltende Suspension von feinteiligem Riboflavin kontinuierlich in ein Wirbelbett eingesprüht. Die Geschwindigkeit des Einsprühens wird so eingestellt, dass die Wirbelschicht eine dem gewünschten Trocknungsgrad entsprechende Temperatur aufweist. Sie wird bestimmt durch die Differenz zwischen Eintritts- und Austritts-
40 temperatur des in den Trockner eingeblasenen Wirbelgases.

- Bei kontinuierlicher Verfahrensführung geht man nur beim erstmaligen Anfahren des Wirbelschichttrockners von feinteiligem Riboflavin in der Wirbelschicht aus. Danach erhält man ein Trockenprodukt von nahezu konstanter Partikelgrößenverteilung. Hiervon entnimmt man vorteilhaft kontinuierlich oder intermittierend einen bestimmten
- 5 Teil der gewünschten Partikelgrößenfraktionen. Die Partikelfraktion im Partikelgrößenbereich von etwa 50 bis etwa 450 μm wird als Wertprodukt ausgeschleust und die feinteiligen Partikel und/oder die durch Vermahlen von größeren Partikeln erhaltenen feinteiligen Partikel werden zur Aufrechterhaltung des Granulationsprozesse kontinuierlich in das Wirbelbett zurückgeführt.
- 10 Zur Einstellung der gewünschten Produkteigenschaften kann es vorteilhaft sein, einen Teil der abgetrennten Nutzfraktion ebenfalls zu mahlen und in den Prozess zurückzuführen. Besonders vorteilhaft wählt man dabei das Verhältnis des in die Sprühwirbelschicht zurückgeführten Massenstroms zu dem Massenstrom, der als Wertprodukt
- 15 dem Prozess entnommen wird, im Bereich von etwa 0 bis etwa 8, vorzugsweise von etwa 0,5 bis etwa 5, besonders bevorzugt von etwa 1 bis etwa 4.
- Die der als Wertprodukt entnommenen Menge entsprechende Menge an Riboflavin wird kontinuierlich in Form einer wässrigen Suspension von feinteiligem Riboflavin in
- 20 das Wirbelbett eingesprüht und so die Menge an Riboflavin im Wirbelbett konstant gehalten.
- Das zur Bildung des Wirbelbettes in den Trockner eingeblasene Wirbelgas hat im allgemeinen eine Eintrittstemperatur von 60 bis 250°C, vorzugsweise von 140 bis
- 25 185°C und eine Austrittstemperatur von 40 bis 140°C, vorzugsweise von 60 bis 95°C. Daraus ergibt sich eine Wirbelbetttemperatur von etwa 40 bis 140°C, bevorzugt von 60 bis 95°C, besonders bevorzugt von 65 bis 95°C.
- Die Verdampfung der mit der wässrigen Riboflavinsuspension in die Wirbelschicht eingetragenen Flüssigkeitsmenge kann die Zufuhr zusätzlicher Energie erfordern. Dazu kann man z.B. Heizflächen in die Wirbelschicht eintauchen. Die Temperatur dieser Heizflächen liegt üblicherweise im Bereich von 100 bis 250°C, bevorzugt im
- 30 Bereich von 140 bis 180°C.
- Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet man einen Trockner, der so konfiguriert ist, dass die Sprühdüse bzw. Sprühdüsen oberhalb des Wirbelbettes, in der sogenannten top-spray-
- 35 Konfiguration, angeordnet ist bzw. sind. Der Einsprühvorgang wird dabei so gesteuert, dass das auf die Massen bezogene Verhältnis von Düsenluft zu eingesprühter
- 40 Suspension weniger als etwa 1,5, bevorzugt weniger als etwa 1 beträgt.

Das dargestellte Verfahren eignet sich zur Herstellung von reinem Riboflavin der Modifikation B/C in Granulatform. Unter reinem Riboflavin ist dabei ein Riboflavin zu verstehen, das einen Reinheitsgrad von mehr als 96%, vorzugsweise von mehr als 98% aufweist, besonders bevorzugt von mehr als 99% aufweist und nicht mit Binde- oder Granulierhilfsmitteln oder sonstigen Zusätzen versetzt wurde.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft reines Riboflavin in Granulatform, welches eine Schüttdichte von 0,45 bis 0,7 g/ml und nach Tablettierung eine Lösekinetik von mindestens 80% aufweist. Bevorzugt betrifft die Erfindung reines Riboflavin in Granulatform, welches eine Schüttdichte von 0,5 bis 0,65 g/ml und nach Tablettierung eine Lösekinetik von mindestens 80% aufweist. Besonders bevorzugt betrifft die Erfindung reines Riboflavin in Granulatform, welches eine Schüttdichte von 0,5 bis 0,65 g/ml und nach Tablettierung eine Lösekinetik von mindestens 85% aufweist.

Unter Schüttdichte ist dabei der Quotient aus der Masse und dem Volumen, das eine in bestimmter Weise geschüttete Formmasse (hier Riboflavin in Granulatform) einnimmt, zu verstehen.

Die Bestimmung der Schüttdichte des erfindungsgemäßen Riboflavins in Granulatform sowie damit zu vergleichender, auf andere Weise erhaltener Riboflavinprodukte bzw. Darreichungsformen des Riboflavins ist nach DIN 53468 (Nov. 1960) vorzunehmen.

Die Schüttdichte eines wasserlöslichen Schüttgutes korreliert üblicherweise mit der Lösekinetik, d.h. mit der Geschwindigkeit, mit der sich das Schüttgut in Wasser oder einem wässrigen Lösemedium löst, dergestalt, dass eine erhöhte Schüttdichte den Fachmann eine verringerte Lösegeschwindigkeit erwarten lässt.

Überraschenderweise zeichnet sich das erfindungsgemäße Riboflavin in Granulatform dadurch aus, dass es auch nach der Tablettierung, d.h. nach dem Verpressen in Tablettenform, eine unerwartet gute Lösekinetik (Dissolution) aufweist.

Zur Tablettierung des erfindungsgemäßen Riboflavins in Granulatform wie auch von damit zu vergleichenden, auf andere Weise erhaltenen Riboflavinprodukten wird zunächst eine Pulvermischung bestehend aus 16,66 Gew.-% Riboflavin, 53,34 Gew.-% Tablettose (Meggler AG), 26,84 Gew.-% Avicel® PH 102 (FMC Corp.), 0,5 Gew.-% Ac-Di-Sol® (FMC Corp.), 2,0 Gew.-% Aerosil® 200 (Degussa AG) und 0,66 Gew.-% Magnesiumstearat (Bärlocher GmbH) bereitet. Dazu vermischt man alle Zutaten mit Ausnahme des Riboflavins sowie des Magnesiumstearats innig für 10 min in einem Turbula Mischer, unterwirft sie einer Zwangssiebung durch ein Sieb von 0,8 mm

- Maschenweite, gibt das Riboflavin sowie das Magnesiumstearat zu und vermischt nochmals 10 min im Turbula Mischer. Die so hergestellte Pulvermischung wird mit einer Korsch PH 106 Tablettenpresse bei einer Tablettierungsgeschwindigkeit von: 20 Umdrehungen/min und einer Presskraft von 10 kN zu facettierten, biplanen
- 5 Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm, einem Gewicht von 300 mg und einem Riboflavingehalt von 50 mg verpresst.
- Ein geeignetes Maß zur Bestimmung der Lösekinetik des erfindungsgemäßen Riboflavingranulats nach der wie oben beschrieben durchgeführten Tablettierung stellt die
- 10 sog. „Dissolution“ dar.
- Zur Bestimmung der Dissolution des tablettierte Riboflavins bedient man sich eines vollautomatischen Freisetzungsgerätes nach U.S.P. 26 (Physical Tests / 711 Dissolution, S. 2155). Die Messung nimmt man in einem 1-Liter-Meßzylinder vor, der mit
- 15 900 ml einer 0,1 molaren Salzsäure befüllt ist. Die Messlösung wird im Wasserbad auf 36,5 bis 37,5°C temperiert und mit 75 Umdrehungen/min mit einem Blattrührer gerührt. 30 min nach Zugabe der wie oben beschrieben hergestellten Riboflavintablette wird eine Probe der Messlösung entnommen, deren Riboflavingehalt, gegebenenfalls nach weiterer Verdünnung, UV-spektroskopisch bei einer Wellenlänge von 267 nm bestimmt
- 20 wird. Der Anteil der nach 30 min aus der Tablette freigesetzten Riboflavinmenge wird als Dissolution in [%] angegeben.
- Durch die bislang unerreichte Kombination der genannten Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Riboflavingranulate den bisher bekannten Darreichungsformen
- 25 des Riboflavins überlegen. Gleichzeitig sind die erfindungsgemäßen Granulate gut rieselfähig, nicht staubend und bindemittelfrei. Sie werden vorzugsweise ohne Zusatz von Granulierhilfsmitteln erhalten.
- Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung des erfindungsgemäßen
- 30 Verfahrens ohne es jedoch einzuschränken:

Beispiele

Beispiel 1:

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Riboflavin in Granulatform

- 5 100 kg einer bei der Lösetemperatur X (siehe Tabelle 1) hergestellten wässrigen Lösung, die 10 Gew.-% Riboflavin und 22 Gew.-% HCl enthält, werden kontinuierlich mit einer Rate von 48 kg/h zusammen mit 360 l/h Wasser in einen Rührkessel ein-
- 10 getragenen. Die Lösung verbleibt dort bei einer Temperatur von 8°C und einer ein- getragenen Rührleistung von ca. 0,12 W/l mit einer mittleren Verweilzeit von 4:30 min zur Fällung. Nach einer weiteren Verweilzeit von ca. 6 min in einem Nachrührkessel wird die resultierende Suspension über einen Bandfilter filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Auf diese Weise wird eine Gesamtkontaktzeit des Riboflavins mit dem salzsauren Lösemedium von etwa 2:30 h erreicht.
- 15 Eine wässrige, etwa 10 Gew.-% dieses Rückstands enthaltende Suspension wird mit einer Rate von 4 kg/h und bei einer Zulufttemperatur von 180°C mittels einer Zweistoff- düse von oben auf die fluidisierte Vorlage eines Wirbelschichttrockners eingesprüht. Während des Versuchs wird Granulat aus dem Produktraum abgezogen, so dass der
- 20 Inhalt der Wirbelschicht konstant bleibt. Der Austrag wird mit einem Sieb (250 µm) fraktioniert. Das Grobgut wird mit einer Universalmühle zerkleinert und in die Wirbel- schicht zurückgegeben, wobei das Verhältnis von rückgeführtem zu ausgetragenen Produkt 1:1 beträgt.

25 Tabelle1

Versuch	Lösetemperatur X [°C]	Dissolution [%]	Schüttdichte [g/ml]
Versuch 1	12	86	0,57
Versuch 2	8	89	0,57
Vergleichsversuch 1	3	- / - *	- / - *
Vergleichsversuch 2	22	78	0,61

* stark staubendes Produkt, das nicht granuliert werden konnte

Beispiel 2

Trocknung von nach Beispiel 1 hergestellten Ripoflavinsuspensionen in groß-technischem Maßstab

5

Die Sprühgranulation erfolgt in einer Wirbelschichtapparatur mit einer Anströmfläche von 0,07 m². Der eingesprühte Massenstrom der Suspension beträgt zwischen ca. 12 und 20 kg/h. Der Produktraum der Wirbelschichtapparatur ist mit auf 160°C geheizten Heizflächen versehen. Das Fluidisationsgas wird mit einer Temperatur von 166°C

10 eingeblasen. Zur Korngrößensteuerung wird ein Teil des Wirbelgutes abgezogen und mit einer Siebmaschine in zwei Fraktionen (Nutzfraktion < 250 µm, Grobfraktion > 250 µm) getrennt. Die Grobfraktion und bei Bedarf ein Teil der Nutzfraktion wird gemahlen und in die Wirbelschicht zurückgeführt. Das Verhältnis von rückgeführtem zu

15 ausgetragenem Produkt beträgt die in Tabelle 2 unter „Rückführung“ angegebenen Werte.

Tabelle 2

Versuch	Rückführung	Dissolution [%]	Schüttdichte [g/ml]
Versuch 3	1:1	83	0,56
Versuch 4	2,1:1	88	0,54

20

Beispiel 3

Schüttdichten und Dissolutionswerte von Riboflavingranulaten

Tabelle 3

Probe	Dissolution [%]	Schüttdichte [g/ml]
Riboflavin Tablet Grade (F. Hoffmann-La Roche AG)	78	0,388
Erfindungsgemäßes Riboflavin in Granulatform	90	0,501
Riboflavin High Flow 95 (Takeda Ltd.)	85	0,385
Riboflavin 100 (BASF Aktiengesellschaft)	73 - 75	0,350

25

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Riboflavin der Modifikation B/C in Granulatform, dadurch gekennzeichnet, dass man Riboflavin der Modifikation A
 - a) in wässriger Mineralsäure löst,
 - b) direkt anschließend daran, ohne die erhaltene mineralsaure Riboflavinlösung zunächst mit Aktivkohle zu behandeln, ausfällt, wobei die Schritte a) und b) bei einer Temperatur im Bereich von 5 bis 15°C vorgenommen werden und
 - c) das Riboflavin durch Wirbelschicht-Sprühgranulation trocknet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösetemperatur im Bereich von 5 bis 12°C wählt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Riboflavin nicht länger als durchschnittlich 4 h mit dem mineralsauren wässrigen Lösungsmittel in Kontakt kommt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Riboflavin nicht länger als durchschnittlich 3 h mit dem mineralsauren wässrigen Lösungsmittel in Kontakt kommt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fällung in einem Temperaturbereich von 6 bis 12°C durchführt.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fällung kontinuierlich durchführt.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fällung in einer zweistufigen Rührkesselkaskade durchführt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fällung im ersten Rührkessel der zweistufigen Rührkesselkaskade mit einer mittleren Verweilzeit der Riboflavinlösung im ersten Rührkessel von 1 bis 10 min durchführt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Trocknung eine kontinuierliche oder semikontinuierliche Wirbelschicht-Sprühgranulation in Top-Spray-Konfiguration durchführt.

10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Wirbelschicht-Sprühgranulation die Temperatur des in den Trockner eingeblasenen Trockengases im Bereich von 100 bis 200°C liegt.
- 5 11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Wirbelschicht-Sprühgranulation die Temperatur des in den Trockner eingeblasenen Trockengases im Bereich von 150 bis 170°C liegt.
- 10 12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass ein Teil des nach der Trocknung erhaltenen Riboflavins wieder in den Trocknungsprozess zurückgeführt wird, wobei das Verhältnis des in die Sprühwirbelschicht zurückgeführten Massenstroms zu dem Massenstrom, der als Wertprodukt dem Prozess entnommen wird, etwa 1:1 bis etwa 4:1 beträgt.
- 15 13. Riboflavin in Granulatform, das eine Schüttdichte von 0,45 bis 0,7 g/ml (DIN 53468) und nach Tablettierung eine Lösekinetik (Dissolution) von mindestens 80% aufweist.
- 20 14. Riboflavin nach Anspruch 13 mit einer Schüttdichte von 0,5 bis 0,65 g/ml.
15. Riboflavin nach Anspruch 14, das nach Tablettierung eine Lösekinetik (Dissolution) von mindestens 85% aufweist.
- 25 16. Riboflavin nach den Ansprüchen 13 bis 15, welches keine Bindemittel enthält.
17. Tabletten, hergestellt unter Verwendung von Riboflavin gemäß den Ansprüchen 13 bis 16.